



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) OPIS PATENTOWY (19) PL (11) 189716

(21) Numer zgłoszenia: 330910

(13) B1

(22) Data zgłoszenia: 18.06.1997

(51) IntCl⁷

**(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:
18.06.1997, PCT/SE97/01098**

A61K 31/44

A61K 9/00

A61P 1/04

**(87) Data i numer publikacji zgłoszenia
międzynarodowego:
24.12.1997, WO97/48380,
PCT Gazette nr 55/97**

(54)

Zastosowanie inhibitora H⁺, K⁺-ATPazy

(30)

Pierwszeństwo:

20.06.1996, SE, 9602442-7

(73)

Uprawniony z patentu:

ASTRA AKTIEBOLAG (publ), Södertälje, SE

(43)

Zgłoszenie ogłoszono:

07.06.1999 BUP 12/99

(72)

Twórcy wynalazku:

Christer Cederberg, Mölndal, SE

George Sachs, Encino, US

(45)

O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.09.2005 WUP 09/05

(74)

Pełnomocnik:

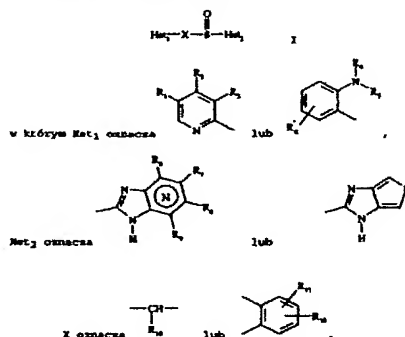
Sulima Zofia,

Sulima*Grabowska*Sierzputowska, Biuro

Patentów i Znaków Towarowych

(57)

1. Zastosowanie inhibitora H⁺, K⁺-ATPazy, do wytwarzania leku do podawania doustnego do uzyskania rozszerzonego profilu w osoczu krwi przez podawanie dwu lub większej liczby kolejnych doustnych dawek jednostkowych tego inhibitora H⁺, K⁺-ATPazy co 0,5 - 4 godziny do polepszenia hamowania wydzielania soku żołądkowego, przy czym ten inhibitor H⁺, K⁺-ATPazy stanowi związek o wzorze I

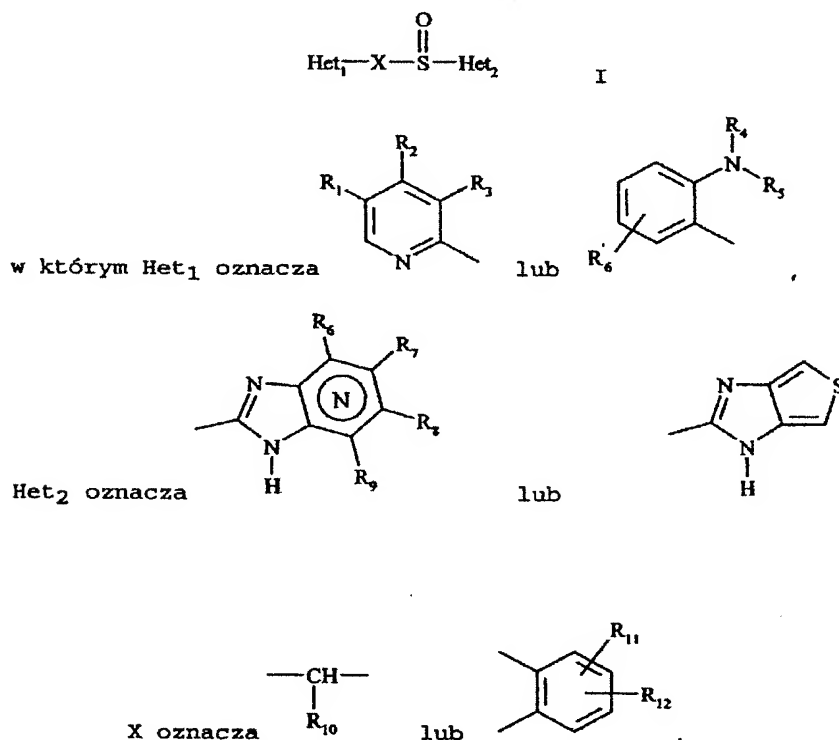


przy czym N w ugrupowaniu benzimidazolu oznacza, że jeden z atomów węgla w pierścieniu podstawiony R₆-R₉ może być ewentualnie zastąpiony atomem azotu bez żadnych podstawników; R₁, R₂ i R₃ są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu ewentualnie podstawionego atomem fluoru, grupy alkilotio, alkoxyalkoksylu, grupy dialkiloaminowej, grupy piperydynowej, grupy morfolinowej, atomu chlorowca, fenyli i fenyloalkoksylu; R₄ i R₅ są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu i aralkilu; R₆ oznacza atom wodoru, atom chlorowca, trifluorometyl, alkil lub alkoksyl; R₆-R₉ są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu, atomu chlorowca, chlorowcoalkoksylu, alkilokarbonylu, alkoxykarbonylu, oksazolilu i trifluoroalkilu, albo sąsiadujące grupy R₆-R₉ tworzą struktury pierścieniowe, które mogą być dodatkowo podstawione; R₁₀ oznacza atom wodoru albo razem z R₃ tworzy łańcuch alkilenowy, a R₁₁ i R₁₂ są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, atom chlorowca i alkilu.

Zastosowanie inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy

Zastrzeżenia patentowe

1. Zastosowanie inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy, do wytwarzania leku do podawania doustnego do uzyskania rozszerzonego profilu w osoczu krwi przez podawanie dwu lub większej liczby kolejnych doustnych dawek jednostkowych tego inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy co 0,5 - 4 godziny do polepszenia hamowania wydzielania soku żołądkowego, przy czym ten inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek o wzorze I



przy czym N w ugrupowaniu benzimidazolu oznacza, że jeden z atomów węgla w pierścieniu podstawiony R_6 - R_9 może być ewentualnie zastąpiony atomem azotu bez żadnych podstawników; R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu ewentualnie podstawionego atomem fluoru, grupy alkilotio, alkoksyalkoksylu, grupy dialkiloaminowej, grupy piperydynowej, grupy morfolinowej, atomu chlorowca, fenyłu i fenyloalkoksylu; R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu i aralkilu; R_6 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, trifluorometyl, alkil lub alkoksyl; R_6 - R_9 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu, atomu chlorowca, chlorowcoalkoksylu, alkilokarbonylu, alkoksykarbonylu, oksazolilu i trifluoroalkilu, albo sąsiadujące grupy R_6 - R_9 tworzą struktury pierścieniowe, które mogą być dodatkowo podstawione; R_{10} oznacza atom wodoru albo razem z R_3 tworzy łańcuch alkilenowy, a R_{11} i R_{12} są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, atom chlorowca i alkilu.

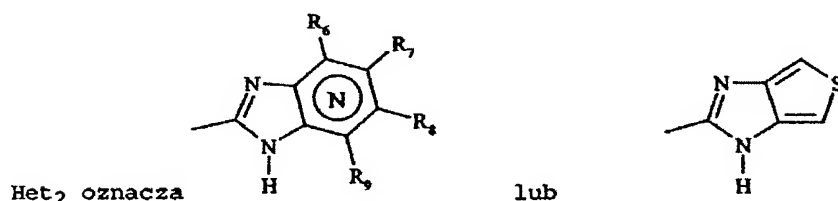
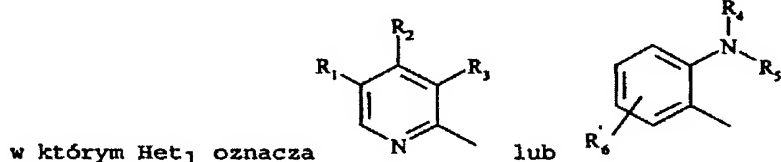
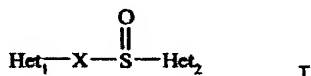
2. Zastosowanie według zastr. 1, **znamiennie tym**, że rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się przez doustne podawanie dawki jednostkowej preparatu farmaceutycznego, który uwalnia lek dla wchłonięcia w dwóch lub większej liczbie odrębnych rzutów co 0,5 - 4 godziny, przy czym ten inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek o wzorze I, określony w zastr. 1.

3. Zastosowanie według zastrz. 1 albo 2, **znamiennie tym**, że rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się przez doustne podawanie dawki jednostkowej preparatu farmaceutycznego, który uwalnia inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy dla wchłonięcia z prawie stałą szybkością w przedłużonym okresie czasu.

4. Zastosowanie według zastrz. 3, **znamiennie tym**, że rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się w ciągu 2-12 godzin.

5. Zastosowanie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek wybrany z grupy obejmującej omeprazol, sól alkaliczną omeprazolu, (-)-enancjomer omeprazolu i sól alkaliczną (-)-enancjomeru omeprazolu.

6. Zastosowanie inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy do wytwarzania leku do podawania doustnego do uzyskania rozszerzonego profilu w osoczu krwi przez podawanie dwu lub większej liczby kolejnych doustnych dawek jednostkowych tego inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy co 0,5 - 4 godziny do polepszenia działania terapeutycznego w leczeniu chorób układu żołądkowo-jelitowego związanych z nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego, przy czym ten inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek o wzorze I



przy czym N w ugrupowaniu benzimidazolu oznacza, że jeden z atomów węgla w pierścieniu podstawiony R_6 - R_9 może być ewentualnie zastąpiony atomem azotu bez żadnych podstawników; R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu ewentualnie podstawionego atomem fluoru, grupy alkilotio, alkoksyalkoksylu, grupy dialkiloaminowej, grupy piperidynowej, grupy morfolinowej, atomu chlorowca, fenyłu i fenyloalkoksylu; R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu i aralkilu; R_6 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, trifluorometyl, alkil lub alkoksyl; R_6 - R_9 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu, atomu chlorowca, chlorowcoalkoksylu, alkilokarbonylu, alkoksykarbonylu, oksazolilu i trifluoroalkilu, albo sąsiadujące grupy R_6 - R_9 tworzą struktury pierścieniowe, które mogą być dodatkowo podstawione; R_{10} oznacza atom wodoru albo razem z R_3 tworzy łańcuch alkilenowy, a R_{11} i R_{12} są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, atom chlorowca i alkilu.

7. Zastosowanie według zastrz. 6, **znamiennie tym**, że rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się przez doustne podawanie dawki jednostkowej preparatu farmaceutycznego, który uwalnia lek dla wchłonięcia w dwóch lub większej liczbie odrębnych rzutów co 0,5 - 4 godziny, przy czym ten inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek o wzorze I, określony w zastrz. 6.

8. Zastosowanie według zastrz. 6 albo 7, **znamiennie tym**, że rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się przez doustne podawanie dawki jednostkowej preparatu farmaceutycznego, który uwalnia inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy dla wchłonięcia z prawie stałą szybkością w przedłużonym okresie czasu.

9. Zastosowanie według zastrz. 8, **znamiennie tym**, że rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się w ciągu 2-12 godzin.

10. Zastosowanie według zastrz. 6, **znamiennie tym**, że inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek wybrany z grupy obejmującej omeprazol, sól alkaliczną omeprazolu, (-)-enancjomer omeprazolu i sól alkaliczną (-)-enancjomeru omeprazolu.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy.

Inhibitory H^+ , K^+ -ATPazy wrażliwe na kwas, określane także jako inhibitory żołądkowej pompy protonowej, są przykładowo związkami znanymi pod generycznymi nazwami omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, pariprazol i leminoprazol. Niektóre z tych związków ujawniono np. w EP-A1-0005129, WO 94/27988, EP-A1-174726, EP-A1-166287 i GB 2163747.

Te substancje farmaceutyczne są użyteczne w hamowaniu wydzielania soku żołądkowego u ssaków, w tym człowieka, gdyż kontrolują wydzielanie soku żołądkowego w końcowym etapie szlaku wydzielania kwasu, a zatem obniżają podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku niezależnie od bodźców. Ogólnie mogą być one użyteczne w profilaktyce i leczeniu związanych z wydzielaniem soku żołądkowego chorób u ssaków, w tym człowieka, takich jak np. zapalenie przełyku z zarzucania treści żołądkowej, zapalenie żołądka, zapalenie dwunastnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy i zespół Zollingera-Ellisona. Ponadto związki te mogą być użyteczne w leczeniu innych chorób układu żołądkowo-jelitowego, w których pożądane jest działanie hamujące wydzielanie soku żołądkowego, np. u pacjentów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z niestrawnością niewrzodową i u pacjentów z objawami choroby zapalenia przełyku z zarzucania treści żołądkowej (w skrócie GORD - od gastro-oesophageal reflux disease). Można je także stosować u pacjentów w sytuacjach wymagających intensywnej opieki, u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnej części układu żołądkowo-jelitowego, przed operacją i po operacji w celu zapobieżenia aspirowaniu soku żołądkowego oraz w profilaktyce i leczeniu owrzodzenia wywołanego ostrym stresem. Ponadto mogą one być użyteczne w leczeniu łuszczycy, jak również w leczeniu infekcji *Helicobacter* oraz z nimi związanych chorób.

Terapeutyczna kontrola wydzielania kwasu w żołądku odgrywa znaczącą rolę w tych wszystkich chorobach, lecz w celu osiągnięcia optymalnego działania klinicznego nie ustalono w pełni wpływu wymaganego stopnia i czasu trwania hamowania jego wydzielania.

Czas trwania hamowania kwasu przez jeden inhibitor pompy protonowej, taki jak np. omeprazol, wynosi 3-4 dni przy tylko 0,5 - 1 godzinnym okresie półtrwania w osoczu (Lind i inni, Gut 1983; 24: 270-276). Ten brak zależności czasowej pomiędzy stężeniem omeprazolu w osoczu i stopniem hamowania kwasu jest wynikiem długo trwającego wiązania aktywnego inhibitora do pompy żołądkowej.

Inhibitory pompy protonowej, takie jak wyżej omówiony omeprazol, są na ogół podawane jako pojedyncza dzienna dawka 20 mg - 40 mg, w zależności od zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego, jak również nasilenia choroby. W leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona stosuje się większe dawki wynoszące 60 - 120 mg/na dzień i tak duże jak 360 mg/na dzień. Na ogół inhibitory pompy protonowej podaje się pacjentowi przez 2-4 tygodnie, w niektórych przypadkach do 8 tygodni. Omeprazol stosuje się również od wielu lat w terapii podtrzymującej w leczeniu wrzodu trawiennego i zapalenia przełyku z zarzucania treści żołądkowej.

Pomimo tego długiego czasu trwania hamowania kwasu, w wyniku podania raz dziennie następuje co najwyżej 70-80% hamowanie maksymalnej ilości wydzielanego kwasu przed podaniem następnej dawki. Wyniki badań nad wyniszczeniem *Helicobacter pylori* wykazują lepszą skuteczność przy podawaniu dwa razy dziennie w połączeniu ze środkami przeciwdrobnoustrojowymi. W wyniku zastosowania dawek podzielonych zamiast pojedynczej dawki dziennej uzyskuje się także polepszenie leczenia ostrej postaci choroby GORD. Te lepsze efekty kliniczne wynikają z dłuższych okresów większego hamowania kwasu.

Chociaż działanie inhibitorów pompy protonowej jest kowalentne, to skuteczność zależy od aktywnych pomp, przy czym istnieją dwa rodzaje pomp, aktywne i nieaktywne. Tylko pompy aktywne są hamowane kowalencyjnie. Nieaktywne pompy włączają się podczas dnia, a zatem skuteczność hamowania kwasu polepsza się do 72 godzin przy podawaniu raz dziennie, przy czym trwały stan jest osiągany w wyniku równowagi pomiędzy hamowaniem aktywnych pomp a biosyntezą *de novo* lub odwróceniem hamowania.

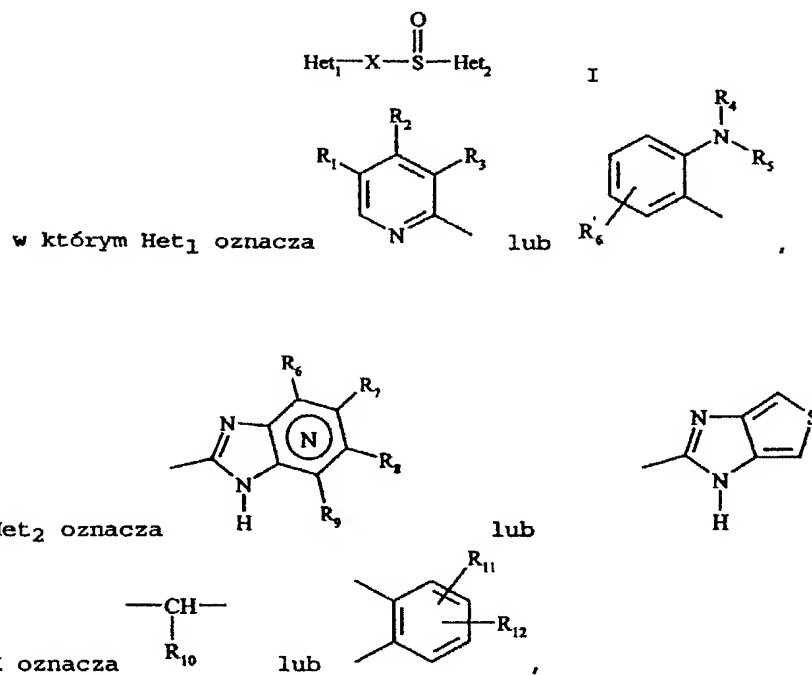
Środki o przedłużonym uwalnianiu zapewniające poziom stężenia leku w osoczu krwi przez 6-12 godzin (dowolnym z szeregu sposobów) powodują hamowanie większej części pomp, wskutek czego powinno nastąpić bardziej skuteczne hamowanie wydzielania kwasu, co umożliwi osiągnięcie lepszej skuteczności w leczeniu GORD, szybszego wyleczenia wrzodu żołądka i polepszenie wyniszczenia *H. Pylori*.

Przy trybie podawania raz dziennie maksymalny efekt działania omeprazolu wynosi około 75 - 80%, 24 godziny po podaniu dawki (Lind i inni 1986, Scand J. Gastroenterol (Suppl 118) : 137-8 oraz Lind i inni 1988, Scand J. Gastroenterol 23: 1259-66), to znaczy że w 24 godziny po podaniu dawki stwierdzono obecność około 20 - 25% maksymalnej ilości wydzielanego kwasu w żołądku. Nawet w przypadku zwiększenia wielkości dawki inhibitora pompy protonowej (patrz Lind i inni) maksymalne hamowanie kwasu żołądkowego jest ograniczone do około 80%.

Na podstawie znanej zależności hamowania kwasu w żołądku od dawki zaleca się początkowo zwiększyć dawkę inhibitora pompy protonowej w przypadku uzyskania słabej reakcji na leczenie lub braku takiej reakcji.

Obecnie proponuje się zgodnie z wynalazkiem rozszerzony profil stężenia w osoczu inhibitorów pompy protonowej, a zatem polepszenie ich terapeutycznego działania.

Wynalazek dotyczy zastosowania inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy do wytwarzania leku do podawania doustnego do uzyskania rozszerzonego profilu w osoczu krwi przez podawanie dwu lub większej liczby kolejnych doustnych dawek jednostkowych tego inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy co 0,5 - 4 godziny do polepszenia hamowania wydzielania soku żołądkowego, przy czym ten inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek o wzorze I



przy czym N w ugrupowaniu benzimidazolu oznacza, że jeden z atomów węgla w pierścieniu podstawiony R_6 - R_9 może być ewentualnie zastąpiony atomem azotu bez żadnych podstawników; R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu ewentualnie podstawionego atomem fluoru, grupy alkilotio, alkoksyaloksylu, grupy dialkiloaminowej, grupy piperydynowej, grupy morfolinowej, atomu chlorowca, fenyłu i fenyloalkoksylu; R_4 i R_5 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu i aralkilu; R_6 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, trifluorometyl, alkil lub alkoksyl; R_6 - R_9 są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, alkilu, alkoksylu, atomu chlorowca, chlorowcoalkoksylu, alkilokarbonylu, alkoksylkarbonylu, oksazolilu i trifluoroalkilu, albo sąsiadujące grupy R_6 - R_9 tworzą struktury pierścieniowe, które mogą być dodatkowo podstawione; R_3 oznacza atom wodoru albo razem z R_j tworzy łańcuch alkilenowy, a R_{11} i R_{12} są jednakowe lub różne i są wybrane spośród atomu wodoru, atomu chlorowca i alkilu.

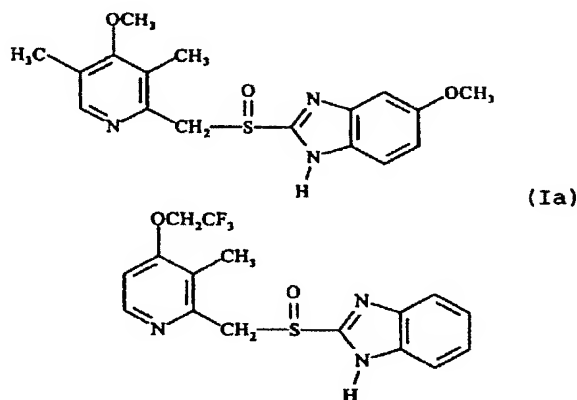
Wynalazek dotyczy ponadto zastosowania inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy do wytwarzania leku do podawania doustnego do uzyskania rozszerzonego profilu w osoczu krwi przez podawanie dwu lub większej liczby kolejnych doustnych dawek jednostkowych tego inhibitora H^+ , K^+ -ATPazy co 0,5 - 4 godziny do polepszenia działania terapeutycznego w leczeniu chorób układu żołądkowo-jelitowego związanych z nadmiernym wydzielaniem soku żołądkowego, przy czym ten inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi powyżej zdefiniowany związek o wzorze I.

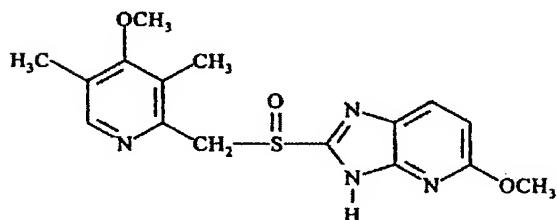
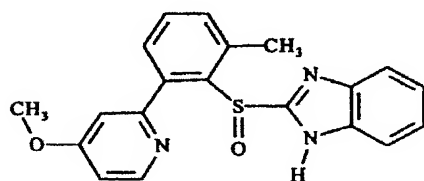
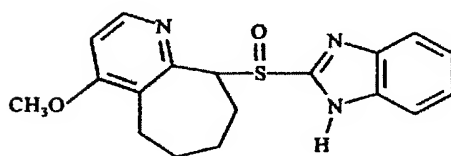
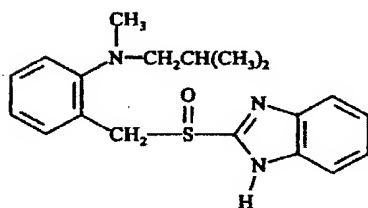
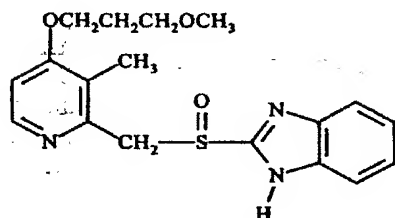
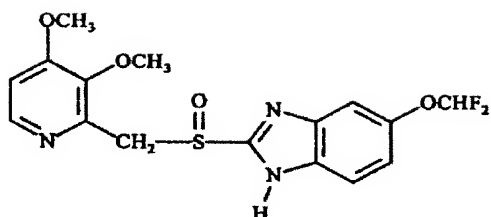
Korzystnie zgodnie z wynalazkiem rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się przez doustne podawanie dawki jednostkowej preparatu farmaceutycznego, który uwalnia lek dla wchłonięcia w dwóch lub większej liczbie odrębnych rzutów co 0,5 - 4 godziny, przy czym ten inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi określony powyżej związek o wzorze I.

Korzystniej zgodnie z wynalazkiem rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się przez doustne podawanie dawki jednostkowej preparatu farmaceutycznego, który uwalnia inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy dla wchłonięcia z prawie stałą szybkością w przedłużonym okresie czasu. Jeszcze korzystniej rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się w ciągu 2-12 godzin.

Korzystnie zgodnie z wynalazkiem inhibitor H^+ , K^+ -ATPazy stanowi związek wybrany z grupy obejmującej omeprazol, sól alkaliczną omeprazolu, (-)-enancjomer omeprazolu i sól alkaliczną (-)-enancjomeru omeprazolu.

Przykładowymi szczególnie korzystnymi związkami o wzorze I są





Związki o wzorze I można stosować w postaci obojętnej lub w postaci soli alkalicznej, takiej jak np. Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ lub K^+ , korzystnie w postaci soli Mg^{2+} . Związki te można również stosować w postaci jednego z ich poszczególnych enancjomerów lub soli alkalicznej danego enancjomeru.

Szczególnie korzystnymi związkami o wzorze I są omeprazol, sól magnezowa omeprazolu lub sól magnezowa (-)-enancjomeru omeprazolu.

Wydzielanie kwasu przez błonę śluzową żołądka jest właściwością komórek okładzinowych. Zważywszy, że regulacja czynnościowa tych komórek jest skomplikowanym procesem wymagającym kilku różnych typów komórek z różnymi receptorami, to transport kwasu jako taki jest właściwością jednego typu P ATPazy, H^+ , K^+ -ATPazy żołądkowej. Zatem skuteczna kontrola terapeutyczna wydzielania kwasu wymaga albo hamowania receptora albo hamowania H^+ , K^+ -ATPazy żołądkowej. Wynalazek dotyczy inhibitorów pompy protonowej i ich reakcji z pompą kwasu w żołądku. Okres półtrwania w osoczu inhibitorów pompy protonowej jest raczej krótki. Podawany inhibitor pompy protonowej reaguje z aktywnymi pompami kwasu w żołądku dostępnymi dla hamowania w tym czasie. Nie hamowane nieaktywne pompy będą obecne w tym czasie i zostaną odzyskane pompy po biosyntezie i odwróceniu hamowania. Zatem przy powtarzaniu trybu czyli podawaniu postaci dawkowanej, która zapewnia rozszerzony profil w osoczu inhibitorów pompy protonowej, odzyskane pompy, jak również te nie hamowane i wcześniej niedostępne, będą reagowały ze świeżo podaną dawką lub odrębnym rzutem substancji farmaceutycznej albo z ciągle uwalnianą substancją.

Poprzez podawanie farmaceutycznej postaci dawkowanej o przedłużonym uwalnianiu można utrzymywać stężenie farmaceutycznej substancji w osoczu na wysokim poziomie przez dłuższy czas. W rezultacie zwiększa się liczba pomp hamowanych przez inhibitor pompy protonowej i uzyskuje się bardziej skuteczną kontrolę terapeutyczną wydzielania kwasu.

Powyżej podane związki są podatne na rozkład/przemianę w kwaśnych oraz obojętnych środowiskach. Zwykle rozkład jest katalizowany przez reagujące związki kwasowe i substancje czynne stabilizuje się poprzez dodanie reagujących związków zasadowych. Zatem substancje będące inhibitorami pompy protonowej wrażliwymi na kwas najlepiej są zabezpieczone przed kontaktem z kwaśnym sokiem żołądkowym przez powłoczkę jelitową. Istnieją różne środki z powłoczką zawierające omeprazol oraz inne inhibitory pompy protonowej opisane w stanie techniki, patrz np. US-A 4853230. W WO 95/01783 opisano tabletki z powłoczką jelitową zawierające sól magnezową omeprazolu. W WO 96/01623 opisano wielojednostkową tabletkowaną postać dawkowaną zawierającą omeprazol. Środki farmaceutyczne wytwarzane zgodnie ze znanymi zasadami opisano w opisach US-A 4853230, WO 95/01783 i WO 96/01623. Środki te można stosować do podawania przy zwiększonej częstotliwości podawania zgodnie z wynalazkiem.

Dawki jednostkowe inhibitora pompy protonowej, np. 1 - 500 mg podaje się co najmniej dwa razy dziennie. Dawki jednostkowe można podawać przy częstotliwości podawania co około 0,5 - 4 godziny, korzystnie dwie dawki w czasie 2-3 godzin. Odpowiednie dawki zawierają np. 5, 10, 15, 20, 30 lub 40 mg substancji farmaceutycznej.

Jak podano powyżej rozszerzony profil w osoczu uzyskuje się poprzez podawanie dawki jednostkowej inhibitora pompy protonowej, która uwalnia lek do wchłonięcia w jelicie cienkim i/lub jelicie grubym w odrębnych rzutach co 0,5 - 4 godziny.

Alternatywnie można podawać doustny środek farmaceutyczny o przedłużonym uwalnianiu substancji farmaceutycznej w ciągu 2-12 godzin, korzystnie 4-8 godzin. Taki środek o przedłużonym uwalnianiu może zawierać do 500 mg substancji, przy czym korzystnie dawki zawierają około 5 - 100 mg substancji, korzystnie 10 - 80 mg.

Różne techniki wytwarzania różnych środków o kontrolowanym uwalnianiu opisano np. w Aulton M.E. (Churchill Living-stone Ed.), *Pharmaceutics: The science of dosage form design* (1988), str. 316-321.

Poniższy przykład bliżej opisuje wynalazek.

P r z y k ł a d

Omeprazol (kapsułki Prilosec[®]) podawany w ilości 40 mg raz dziennie (o 8.00 rano) oraz w ilości 20 mg dwa razy dziennie (o 8.00 rano i 11.00 rano) przez 5 kolejnych dni porównano odnośnie działania względem stymulowanego peptonem wydzielania soku żołądkowego i mierzono kwasowość wewnątrz żołądka w dniach 1 - 3 i 5 u ośmiu zdrowych osób. W trakcie pierwszych dwóch dni leczenia była znacząco ($p > 0,05$) mała liczba godzin o wysokiej kwasowości ($pH > 1$) gdy podawano omeprazol dwa razy dziennie, 20 mg co 3 godziny, w porównaniu z pojedynczą dawką poranną 40 mg.

Był też znacząco wysoki stopień hamowania stymulowanego peptonem wydzielania kwasu w 24 godziny po dawce w czasie pierwszych trzech dni leczenia. Na fig. 1 przedstawiono dwa wykresy pokazujące różnice pomiędzy podawaniem raz dziennie a podawaniem dwóch kolejnych dawek w ciągu 3 godzin. Wyniki te jasno popierają zamysł rozszerzonych profili w osoczu omeprazolu, korzystnych w optymalizowaniu kontroli wydzielania kwasu.

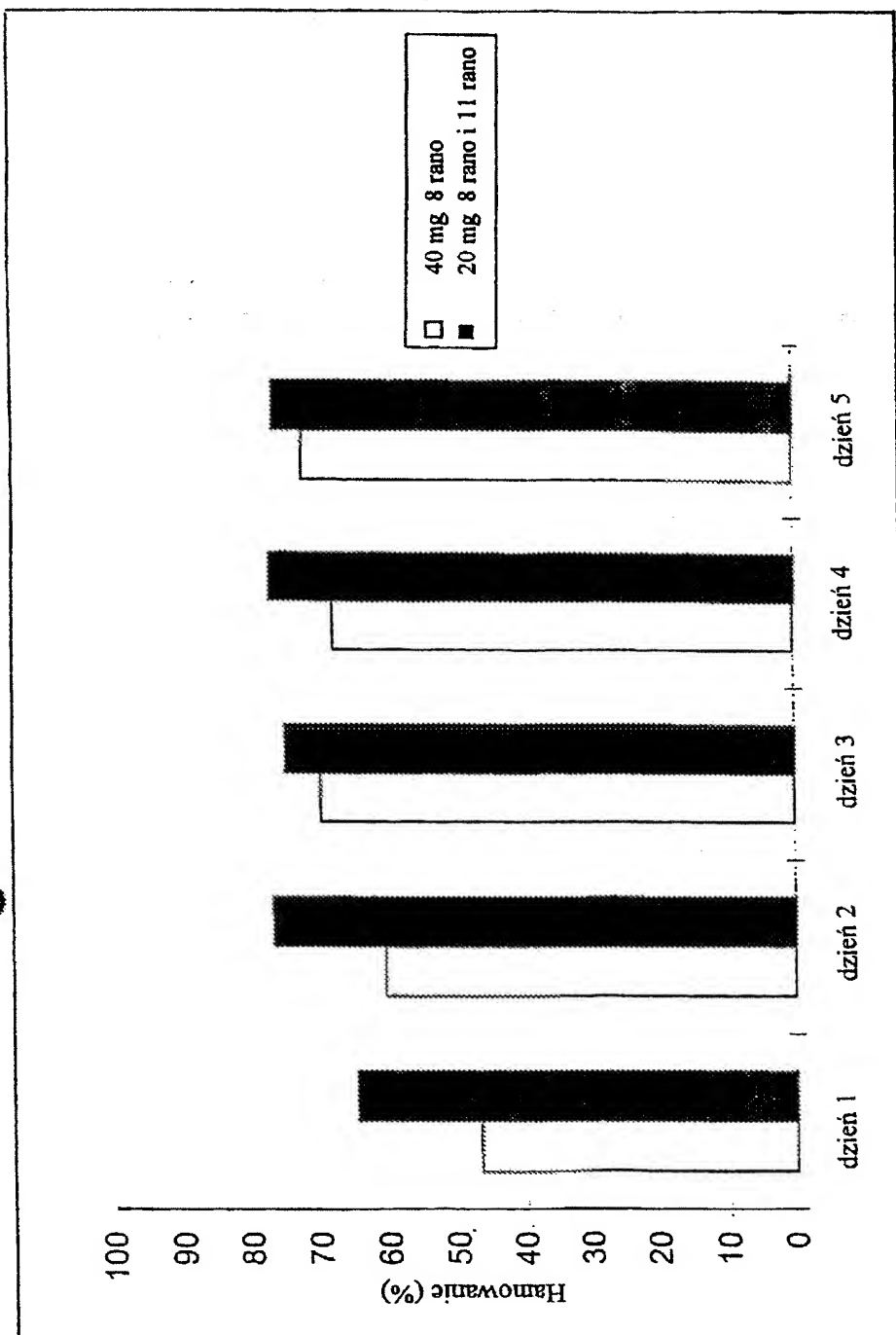


Fig. 1